以静脉肢体坏疽为特点的静脉血栓栓塞症并肝素诱导性血小板减少症的中西医结合治疗 1 例报告

10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0531

公瑞[1]，张玥[2*]，程志新[2]，唐卫荷[1]
基金项目：国家自然科学基金资助项目（81774311）
1.山东中医药大学第一临床医学院，山东 济南 250014；
2.山东中医药大学附属医院周围血管病科，山东 济南 250014；
通信作者：*张玥（1973-），女，山东济南，医学博士，主任医师，电话：0531-68616034，E-mail：zhangyue771@163.com。

摘要：肝素诱导性血小板减少症（HIT）和静脉肢体坏疽（VLG）是静脉血栓栓塞症（VTE）的罕见并发症。现报告 1 例以 VLG 为特点的 VTE 并 HIT 的病例，在中西医结合治疗下取得了较为满意的治疗效果，以期为临床医师治疗此类疾病提供参考。

关键词：静脉血栓栓塞症，肝素诱导性血小板减少症，静脉肢体坏疽，中西医结合治疗，病例报告

A case report of venous thromboembolism with heparin-induced thrombocytopenia characterized by venous limb gangrene treated with integrated traditional Chinese and western medicine

Gongrui 1, Zhang Yue 2*, Cheng Zhixin 2, Tang Weihe 1

Foundation project: National Natural Science Foundation of China (81774311) Corresponding author: * Zhang Yue (1973-), female, medical doctor, chief physician, Jinan Shandong, Tel.: 0531-68616034, E-mail: zhangyue771@163.com.

1. the First Clinical Medical College of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, Shandong;2. the Department of Peripheral Vascular Diseases, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, Shandong;

Abstract: Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) and venous limb gangrene (VLG) are rare complications of lower extremity deep venous thrombosis. A case of venous thromboembolism (VTE) with HIT and VLG is reported. Satisfactory therapeutic results have been obtained under the treatment of integrated traditional Chinese and western medicine in order to provide a reference for clinicians to treat such diseases.

Keywords: venous thromboembolism, heparin-induced thrombocytopenia, venous limb gangrene, integrative medicine threapy, case report.

静脉血栓栓塞症（venous thromboembolism，VTE）包括深静脉血栓形成（deep venous thrombosis，DVT）和肺栓塞（pulmonary embolism，PE）。DVT 是指血液在深静脉内异常凝结，引起静脉回流障碍的一种疾病，常导致下肢肿胀和疼痛；PE 是指静脉血栓脱落阻塞肺动脉及其分支，可导致胸闷胸痛、呼吸困难及晕厥。肝素诱导性血小板减少症（heparin-induced thrombocytopenia，HIT）和静脉肢体坏疽（venous limb gangrene，VLG）是 DVT 的罕见并发症，严重者可导致截肢甚至危及生命。本文报道 1 例 VTE 并 HIT 及 VLG 患者，分析其临床特征、诊疗方法及预后等情况，以提高临床医师对该类患者的诊治水平。

1.临床资料

患者女性，42 岁，因“双下肢广泛性粗肿疼痛伴肢端坏死 3d”于 2021.2.14 急诊入院。患者自诉 15d 前受凉后出现高热，体温最高达 39□，于当地医院治疗后体温恢复正常，具体治疗方案不详。3d 前因双下肢粗肿胀痛于当地医院就诊，诊断为“下肢深静脉血栓形成”，予普通肝素+低分子肝素抗凝治疗，并行下腔静脉滤器置入术，术后患者双足趾端出现疼痛、紫绀，并逐渐向近端蔓延，血常规及凝血结果示白细胞（WBC）最高达 22.37×10^9/L，血小板计数（PLT）最低 32×10^9/L，纤维蛋白原（Fib）1.56g/L。查体示：患者舌暗红，边有齿痕，苔薄黄，脉数，体格检查：双下肢广泛性粗肿，以右下肢为重，双足踝及足背散在片状瘀斑。双足肿胀明显，足背皮色紫红，左足 1，2 趾紫黑，右足足趾及足底紫黑，双足触痛明显。双侧股三角区轻度压痛，双侧腓肠肌紧韧，霍曼征（+），尼霍夫征（+）。双胫前非凹陷性水肿（见图 1），双下肢动脉搏动（+）。



图 1　2021.2.14 初入院

实验室检查：WBC：31.74×10^9/L；PLT：56×10^9/L 凝血酶原时间测定（PT）：21.3sec；凝血酶原时间活动度（PTA）：43.0%；D-二聚体：2.52ug/L，癌胚抗原：0.83ng/L；甲胎蛋白：

2.46ng/L，C 反应蛋白：109mg/L；类风湿因子：＜9.38ug/L，ANA 谱 3 抗体：阴性，狼疮抗凝物质检测：2.14，血沉：6mm/hr。血小板相关抗体检测：IgA:0.4%，IgD:0.3%，IgG:0.4%，IgM:0.2%。彩超示：1.下腔静脉血栓形成；2.下腔静脉滤器置入术后；3.双髂静脉血栓形成；4.右下肢深静脉血栓形成；5.左股浅静脉血栓形成；6.双下肢浅静脉血栓形成；7.双下肢轻度动脉粥样硬化并斑块形成。结合实验室检查及临床表现，中医诊断为 1.股肿（热毒炽盛证），2.血证，3.脱疽；西医诊断为 1.下肢深静脉血栓形成（混合型），2.肝素诱导性血小板减少症，3.静脉肢体坏疽，4.肺栓塞，5.下腔静脉血栓形成，6.下腔静脉滤器置入术后，7.闭塞性动脉硬化症。

治疗上中医以四妙勇安汤和桃红四物汤加减（金银花 30g，玄参 30g，当归 12g，甘草 9g 赤芍 12g，川芎 9g，炒桃仁 12g，鸡血藤 15g，麸炒苍术 15g，泽兰 12g，三七粉 3g，土茯苓 15g，茵陈 30g，赤小豆 30g，泽泻 15g，薏苡仁 30g，川牛膝 9g，连翘 15g，白花蛇舌草 15g，栀子 12g），静滴注射用亚胺培南/西司他丁钠（泰能，Merck Sharp & Dohme Corp，国药准字 J20130123）以抗感染，注射用七叶皂苷钠（山东绿叶制药公司，国药准字 H20023113），注射用血塞通（络泰，昆药集团股份有限公司，国药准字 Z20026438）以活血化瘀。口服利伐沙班片（拜瑞妥，Bayer AG，批准文号 H20100464）15mg，1 次/d 以抗凝，地奥司明片（葛泰，南京正大天晴制药有限公司，国药准字 H20058471）0.9g，2 次/d 以改善血液循环，四虫片（院内制剂，鲁药制字 Z01080489）10 粒，3 次/d 以活血化瘀，马黄酊（院内制剂）涂擦、湿敷足背以清热解毒。5d 后于局麻下行经皮机械性血栓清除术+球囊扩张成形术，术中抽吸出大量黑褐色柏油样血栓。入院 7d 后患者双足趾疼痛减轻，双下肢肿痛稍减轻，散在片状瘀斑减少，PLT：262×10^9/L，因患者小便不利，烦渴欲饮，水入即吐，舌胖大，苔白，脉浮数，更换中药汤剂为五苓散加减（猪苓 30g，茯苓 30g，泽泻 30g，桂枝 12g，麸炒苍术 15g，车前草 15g，甘松 12g，苦参 12g，黄柏 12g，白芷 15g，连翘 15g，土茯苓 15g），静滴液体停用注射用亚胺培南/西司他丁钠、人血白蛋白注射液，改用注射用头孢米诺钠（美士灵，哈尔滨誉衡药业有限公司，国药准字 H20058822）以抗感染。14d 后患者双下肢片状瘀斑消失，疼痛减轻，轻度粗肿，双侧腓肠肌松软，无明显挤压痛，中药去甘松、车前草、苦参、猪苓，加当归 15g，赤芍 15g，生地黄 30g，党参 20g，黄芪 60g，醋延胡索 15g，行彩超示：1.下腔静脉滤器置入术后；2.下腔静脉血栓形成，微通；3.双髂静脉血栓形成，微通；4。双下肢深静脉血栓形成，左股浅静脉微通，双小腿深静脉基本再通，余部分再通；5.左大隐静脉血栓形成，部分再通。24d 出院时患者双下肢粗肿明显减轻，无明显疼痛，双下肢肢围比较见表 1，双足趾紫黑，轻度触痛，双侧腓肠肌松软，无明显挤压痛，尼霍夫征（-），霍曼征（-），双下肢动脉搏动（+）（见图 2），

表 1 治疗前与治疗后 24d 患者肢围比较（cm）

	髌骨上缘上 15cm		髌骨下缘下 15cm		内踝尖上 10cm	
	左下肢	右下肢	左下肢	右下肢	左下肢	右下肢
治疗前	52.5	64.0	40.5	43.0	31.0	32.0
治疗后 24d	52.0	55.0	33.0	32.5	22.0	22.5



图 2 2021.3.4

治疗上利伐沙班片减为 10mg，1 次/d，继续外用马黄酊湿敷。2021.5.3 患者右足出现肿痛，皮色红，皮温稍高，自行外用马黄酊湿敷后症状未缓解，于 2021.5.5 再次就诊于我院，专科检查示：右足背红肿光亮，坏死处边缘可见 2 处破溃，内有脓腔，疮面脓性分泌物覆盖，疮周红肿，伴明显触痛（见图 3）。



图 3 2021.5.5 第二次入院

继续口服利伐沙班片 10mg，1 次/d，静滴左氧氟沙星注射液（左克，扬子江药业集团有限公司，国药准字 H20060026）以抗感染，清除患者双足部分黑色硬痂，充分引流脓液，予庆大纱布覆盖疮面，无菌敷料包扎，1 次/d。14d 后患者出院，右足红肿疼痛减轻，疮面脓性分泌物减少，

肉芽新鲜，继服利伐沙班片，复方黄柏液/康复新液交替湿敷疮面（见图 4）。



图 4　2021.5.13 清创

2021.8.15 再次入院，患者右足 1、2 趾干黑坏死，足背及足底疮面黄白相间，无渗液，左足 1、2 趾部分干黑坏死（见图 5），3d 后在神经阻滞麻醉下行双足趾部分切除清创术+负压封闭引流术，术中切除双足坏死的部分 1、2 趾，术后口服通塞脉片（江苏康缘阳光药业有限公司，国药准字 Z32020535）5 粒/次，3 次/d 以活血通脉，静滴血塞通注射液，疏血通注射液。10d 后拆除负压，双足 1、2 趾及右足底创面肉芽鲜红，伴少量渗血（见图 6），常规消毒后予庆大霉素纱布湿敷，无菌敷料包扎，1 次/d。14d 后患者出院，双足创面肉芽鲜红，无明显渗血渗液。随访 1 年，患者双下肢无明显粗肿，双足踝及足背皮色正常，双侧腓肠肌松软，无挤压痛，双足创面结痂，愈合良好（见图 7）。



图 5　2021.8.15 第三次入院



图 6　2021.8.28 拆除负压



图 7　2022.3.20 随访一年

2. 讨论

2.1 VTE 的治疗

DVT 根据发病部位可分为远端 DVT、近端 DVT 和全下肢 DVT[1-2]，本病例患者的血栓累及股、腘静脉，髂静脉，属近端 DVT，同时此患者的血栓还累及下腔静脉以及下肢浅静脉系统，该患者血栓的范围非常广泛，而这种静脉阻塞导致患者的肢体严重粗肿胀痛，所以防止血栓蔓延和促进静脉再通是治疗的主要任务。目前对于 DVT 的主要治疗方式包括抗凝治疗、溶栓治疗、祛聚治疗及手术治疗[3]。抗凝是治疗 DVT 的基石，能有效的预防血栓的蔓延。研究发现单纯抗凝治疗可以使约 5%病人的血栓完全溶解，可使约 50%病人的症状减轻[4]。目前低分子肝素是主要的抗凝治疗药物。本病例患者于当地医院进行低分子肝素及普通肝素抗凝治疗后，症状未明显改善，并且还出现了血小板减少以及足部的坏疽。此时单纯的抗凝治疗已无法达到治疗效果，应及早清除血栓。目前认为 DVT 和 PE 是同一种疾病的两种表现形式，统称

为 VTE。而 DVT 后 PE 发生率高达 50%～60%，有症状者可达 30%，下腔静脉滤器的应用可使 PE 发生率下降至 5.6%[1]。置入下腔静脉滤器既可以预防致死性肺栓塞的发生，还可以为后期手术治疗 DVT 创造安全条件[2]。近年来，腔内介入治疗已逐渐成为治疗近端及全下肢 DVT 的重要治疗方式[5-6]。常用的方法为置管溶栓（catheter-directed thrombolysis，CDT）和经皮机械性血栓清除术（percutaneous mechanical thrombectomy，PMT）[7-9]，。PMT 在血栓清除、PTS 发生率方面效果等同于 CDT，且可减少溶栓药物用量和出血风险[10-11]。目前国内常用的 PMT 装置有 AngioJet 和 Aspirex 血栓清除系统，本病例患者采用的 Aspirex 血栓清除系统是一种通过导丝的无刀片机械旋切血栓清除装置，可避免导管接触血管壁及瓣膜，降低损伤风险，且不需要或仅需使用较少量溶栓剂即可使闭塞血管有效再通[12]，更适合本病例这种存在抗凝溶栓禁忌及肢体出现坏死的患者。该患者通过机械血栓清除，再次开通血管，对于肢体肿胀症状的改善及促进静脉回流更为有效。

2.2 HIT 的诊治

该病例在用肝素类抗凝治疗后，很快出现了血小板减少及静脉血栓蔓延的症状，符合 HIT 的表现。HIT 是使用普通肝素及低分子肝素过程中出现的一种药物免疫介导并发症。该病在临床上较为少见，其在接受肝素治疗的患者中的发病率为 0.1%～5%，致死致残率达到 5%～10%[13]。其主要的临床表现为血小板计数的减少及机体出现高凝状态，形成血栓。血小板计数的最低点为 10～150（中位数：60）$\times10^9$/L，或下降 50%甚至更多。多达 70%的患者经历过血栓形成，其中最常见的是 DVT、肺栓塞或两者兼有，但也有动脉血栓形成[14]。普通肝素 HIT 的发生率是低分子肝素的 10 倍[15]。临床上根据 HIT 的发病机制将 HIT 分为 2 型，□型为非免疫型，II 型是应用肝素后产生的一种免疫反应，本例患者就属于 II 型。其主要的发病机制是血小板因子 4（platelet factor 4，PF4）与肝素相互作用形成新抗原，诱导机体产生免疫应答，形成 HIT 抗体，该抗体与血小板表面 FC 受体（FcγRIIa，FcγRIIIa）结合，诱导其活化，活化的血小板产生血栓前物质（如凝血酶），造成严重的高凝状态和恶性循环，此外 PF4 还能与血管内皮激活后释放的血管性血友病因子链结合，形成 HIT 抗体识别的抗原复合物，有利于血小板黏附以及血栓的扩散蔓延，因此 PLT 减少越多，血栓蔓延范围越大。HIT 的诊断应用较广的评分系统是 4T 积分法[16]，一旦怀疑 HIT，且 4T 评分超过 3 分，根据 2018 年美国血液学学会（ASH）对于 HIT 的治疗指南[17]，应立即停止使用肝素及肝素相关物质，进行替代抗凝治疗，包括直接凝血酶抑制剂（如阿加曲班）、直接 Xa 因子抑制剂（如达那肝素）及直接口服抗凝剂（如利伐沙班）。直接口服抗凝剂虽然缺乏证据，但理论上所有直接口服抗凝药物都可以用于

治疗 HIT，本例患者治疗使用的利伐沙班用于 HIT 后续抗凝治疗有诸多案例报道[18-21]。除此之外，高度怀疑或确诊 HIT 的患者，无活动性出血时，不建议输注血小板，因为会导致血小板活化，增加血栓的风险，却不提高血小板数量。

2.3 VLG 的诊治

本例患者在治疗过程中，还出现了肢端的坏疽。混合型 DVT 中有一种特殊类型称为股青肿，是由于肢体极度的肿胀导致动脉痉挛，而出现皮肤温度降低，足背动脉搏动消失，甚至坏疽等。该患者在坏疽的同时，足部皮温略高，可触及足背动脉和胫后动脉。所以出现坏疽的原因并非是股青肿，而是所谓的 VLG。VLG 的典型临床表现为：①通常突然发作；②发绀出现早，发展快，并扩展至整个肢体；③过度粘液性水肿；④皮肤温度无明显改变，⑤外周动脉无明显闭塞[22]。关于其发病机制，目前多认为是由于应用维生素 K 拮抗剂后抑制了天然抗凝蛋白 C 和蛋白 S 的生成，导致机体在 24h～48h 内处于相对高凝状态，进而导致坏疽的发生[23]。本例患者没有服用维生素 K 拮抗剂而并发 VLG 的主要原因是 HIT 的高凝状态所导致的微血管血栓的形成，进一步导致了肢体远端的坏疽[24]，因此维生素 K 拮抗剂（如华法林等）不被推荐用于治疗 HIT[25]。目前对于 VLG 的治疗研究较少，多数学者认为应在形成坏疽前及时采用尿激酶溶栓、血栓抽吸、手术切除等方法来避免其发生[26-27]，而本病例患者坏疽已经发生，除了采用了 PMT 清除血栓、非肝素类抗凝等综合疗法以外，还在肢端干黑坏死范围局限后采取了双足趾部分清创切除术及负压封闭引流术，最大限度的减少了肢体的损伤，保留了肢体功能与感觉。除此之外，本病例患者双足初期坏死感染较重，采用了左氧氟沙星、头孢米诺钠等注射液以抗感染，并通过静滴七叶皂苷钠注射液及口服地奥司明片等药物以达到提高静脉张力，促进静脉回流，改善微循环的作用。

2.4 中医治疗

DVT 属中医学“股肿”范畴，《医宗金鉴》有云：“人之气血周流不息，稍有壅滞，即作肿矣”。瘀血阻滞于脉中，营血回流受阻，水湿泛溢，聚而为湿；瘀血阻络，又可蕴积化热，即所谓“瘀积发热”“留瘀化火”[28]。HIT 属中医学“血证”范畴，《景岳全书·血证》有云：“血本阴精，不宜动也，而动则为病；血主营气，不宜损也，而损则为病；盖动者多由火，火盛则逼血妄行；损者多由气，气伤则血无以存”，将血证病机概括为“火盛”“气伤”两方面。HIT 最明显的症状是血小板的减少，中医认为血小板减少多为气阴两虚、气虚失摄、虚火扰络并行，而气虚无力运血、虚火煎熬津液或久病入络等致使瘀血内停[29-31]。VLG 属中医学“脱疽”范畴，《外科正宗》脱疽论记载：“血死心败，筋死肝败，肉死脾败，皮死肺败，骨死肾败”，

说明皮肉筋骨血之坏死与五脏功能密切相关。基本病机多为毒热蕴结于经络，使肌肤受邪，气滞血凝，加之脏气虚损，气血不足，外邪侵袭而发病[32]。综上所述，本例患者初起为火毒炽盛，瘀热互结，加之本就脏气虚损，气血亏虚，无力驱邪外出。根据“急则治其标”的治疗原则，方选四妙勇安汤并桃红四物汤加减以清火毒，祛瘀血，生新血。以上两方加以利水消肿之品，服用 7d 后患者双下肢粗肿疼痛减轻，仍小便不利，考虑膀胱气化不利所致，《黄帝内经》有云：“洁净府，开鬼门，去宛陈莝”，方选五苓散加减。现代药理学研究表明五苓散具有利尿、抗感染及免疫调节等多种作用[33]。本病例患者治疗时在此方基础上加入清热凉血补益之品，使血脉通畅，水肿自消。

VTE 是一种常见的致命性疾病，HIT 及 VLG 作为 DVT 的罕见并发症，发病率较低，一旦发生，致死致残率较高，因此临床医师必须足够重视，在应用普通肝素及低分子进行抗凝治疗时，密切监测血小板计数，能够有效、及时的发现血小板减少症。本例患者属疑难危重病例，治疗方案中将药物治疗与手术治疗相结合、中医内服与外治相结合，取得了满意的治疗效果，但目前对于这类疾病的相关研究较少，仍需进一步的临床研究与实践积累。

作者贡献

公瑞：负责论文的起草及撰写；

张玥：负责最终版本修订，对论文负责；

程志新：负责临床数据收集及整理；

唐卫荷：负责文献搜集及图标绘制。

参考文献

[1] J Athanasoulis CA，Kaufman JA，Halpem EF，et a1．Inferior venacaval filters：review of a 26-year single．center clinical experience．Radiology，2000，216：54-66．

[2] 段鹏飞,李晓强,吴浩荣,等.手术联合介入治疗急性下肢深静脉血栓[J].中华外科杂志,2009(19):1512-1513.

[3]高杰，孙赫，付晨菲，等.下肢深静脉血栓形成中西医研究进展[J].中国老年学杂志，2017，37(11)：2850-2853.

[4] Yan BP，Kiernan TJ，Gupta V，et al.Combined pharmacomechanical thrombectomy for acute inferior vena cava filter thrombosis［J］.Cardiovasc Revasc Med，2008，9(1)：36-40.

[5] Comerota AJ. Deep venous thrombosis and postthrombotic syndrome: invasive management. Phlebology. 2015 Mar;30(1 Suppl):59-66.

[6]安鹏，尹家保，杨浩，等.床旁彩色多普勒超声引导腘静脉置管溶栓疗法在下肢深静脉血栓治疗中的应用[J].中国介入影像与治疗学，2018，15(3)：144-147.

[7] WatsonL, BroderickC, ArmonMP. Thrombolysisfor acute deep vein thrombosis[J]. Cochrane Database Syst Rev,2014,1：CD002783.

[8] CakirV, GulcuA, AkayE, et al. Use of percutaneous aspiration thrombectomy vs. anticoagulation therapy to treat acute iliofemoral venous thrombosis: 1－year follow－up results of a randomised, clinical trial[J]. Cardiovasc Intervent Radiol,2014,37(4)：969–976.

[9] KarthikesalingamA,YoungEL,HinchliffeRJ, et al.A systematic review of percutaneous mechanical thrombectomy in the treatment of deep venous thrombosis[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg,2011,41(4)：554–565

[10] Behravesh S, Hoang P, Nanda A,et al. Pathogenesis of Thromboembolism and Endovascular Management. Thrombosis. 2017；2017:3039713.

[11] StanleyGA, MurphyEH, PlummerMM, et al. Midterm results of percutaneous endovascular treatment for acute and chronic deep venous thrombosis[J].J Vasc Surg: Venous and Lym Dis，2013,1(1)：52–58.

[12]赵辉，胡红耀，饶珉，等.经皮机械性血栓清除术治疗急性髂股静脉血栓[J].中国介入影像与治疗学，2020，17(7)：393-397.

[13] Páramo JA， Lozano ML， González-Porras JR， et al. Current status of diagnosis and treatment of heparin-induced thrombocytopenia (HIT).[J] Med Clin (Barc). 2021 Jul 23： S0025-7753(21)363-368.

[14] Warkentin TE， Roberts RS， Hirsh J， et al. An improved definition of immune heparin-induced thrombocytopenia in postoperative orthopedic patients.[J] Arch Intern Med. 2003 Nov 10;163(20):2518-2524.

[15] Matel N,Lee J,Wells P S.Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis[J].Blood Volume 106， Issue 8.2005.2710-2715.

[16] L.A. Linkins，S.M. Bates，A.Y. Lee，et al. Combination of 4Ts score and PF4/H-PaGIA for diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia: prospective cohort study.[J] Blood，126 (2015)，597-603.

[17] Cuker A，Arepally GM，Chong BH，et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia.[J] Blood Adv. 2018 Nov 27;2(22):3360-3392.

[18] H.J. Ng, H. Than , E.C.Y. Teo. First experiences with the use of rivaroxaban in the treatment of heparin-induced thrombocytopenia[J]. Thrombosis Research,2015, 135(1):205-207.

[19] Lori-Ann Linkins, Theodore E. Warkentin. Rivaroxaban for treatment of HIT: A riveting first experience[J]. Thrombosis Research, 2015, 135(1):1-2.

[20] Philippe Hantson， Catherine Lambert， Cédric Hermans. Rivaroxaban for arterial thrombosis related to heparin-induced thrombocytopenia[J]. Blood Coagulation & Fibrinolysis，2015，26(2):205-206.

[21]蒋京军，张小明，李伟，等.利伐沙班治疗肝素诱导的血小板减少症[J].中华普通外科杂志,2017,32(02):160-163.

[22] Haimovici, H. Gangrene of the extremities of venous origin; review of the literature with case reports. Circulation. 1950;1(2):225–240.

[23] Grim Hostetler S, Sopkovich J, Dean S, Zirwas M. Warfarin-induced Venous Limb Gangrene. J Clin Aesthet Dermatol. 2012 Nov;5(11):38-42.

[24] Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia-associated thrombosis: from arterial to venous to venous limb gangrene. J Thromb Haemost. 2018 Nov;16(11):2128-2132.

[25] Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, Lincoff AM. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). Chest 2008; 133(6 Suppl.): 340S–380S.

[26] Tan JH, Mohamad Y, Tan CLH,et al. Concurrence of symmetrical peripheral gangrene and venous limb gangrene following polytrauma:a case report.J Med Case Rep. 2018 May 19;12(1):131.

[27] aohapensang K, Hanpipat S, Aworn S,et al. Surgical venous thrombectomy for phlegmasia cerulea dolens and venous gangrene of the lower extremities. J Med Assoc Thai. 2013 Nov;96(11):1463-1469.

[28]张玥.深静脉血栓形成“瘀热互结”病机浅析[J].中医杂志，2009，50（11）：1049-1050.

[29]贾恒，李肆柱，张溪，等.扶正益气生血方治疗结直肠肿瘤化疗所致血小板减少症的临床效果[J].临床医学研究与实践，2020，5(36)：142-144.

[30]赵敏，任德祥，夏小军.中医药治疗原发免疫性血小板减少症1例[J].甘肃医药，2021，40(11)：1051-1052.

[31]张晶，罗昌国，王济国，等.升板汤治疗化疗所致血小板减少症的临床研究[J].辽宁中医杂志，2021，48(12)：133-136.

[32]宋玮，艾儒棣，肖敏，等.中医外科名家艾儒棣运用“通法”辨治脱疽经验[J].时珍国医国药，2021，32(10)：2519-2521.

[33] Mou Y, Wang X, Wang T,et al. Clinical application and pharmacological mechanism of Wuling powder in the treatment of ascites: A systematic review and network pharmacological analysis. Biomed Pharmacother. 2022 Feb;146:112506.